

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

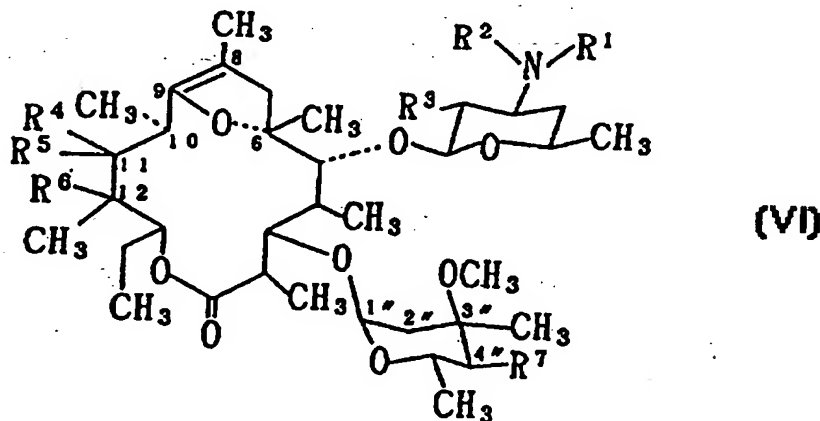
AB



(51) 国際特許分類 C07H 17/08	A1	(11) 国際公開番号 WO97/31930 (43) 国際公開日 1997年9月4日(04.09.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00605 (22) 国際出願日 1997年2月28日(28.02.97) (30) 優先権データ 特願平8/45059 1996年3月1日(01.03.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) 社団法人 北里研究所(THE KITASATO INSTITUTE)[JP/JP] 〒108 東京都港区白金五丁目9番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大村 智(OHMURA, Satoshi)[JP/JP] 〒157 東京都世田谷区岡本3丁目3番12号 Tokyo, (JP) 加藤昌靖(KATO, Masayasu)[JP/JP] 〒659 兵庫県芦屋市朝日ヶ丘町9丁目8番407号 Hyogo, (JP) 有田巳一郎(ARITA, Miichiro)[JP/JP] 〒631 奈良県奈良市登美ヶ丘4丁目4番5号 Nara, (JP)	(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。	

(54)Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF ERYTHROMYCIN DERIVATIVES

(54)発明の名称 エリスロマイシン誘導体の製造法



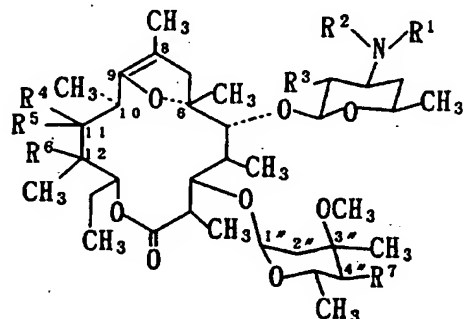
(57) Abstract

A process for the preparation of N-demethyl-N-isopropyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal or salts thereof, characterized by reacting N-demethylerythromycin A or salts thereof with an isopropylating agent and treating the obtained product under acidic conditions; and a process for the preparation of substantially pure crystals of 8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal derivatives or salts thereof, characterized by recrystallizing crude crystals of 8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal derivatives of general formula (VI) or salts thereof from hydrous isopropanol as solvates, wherein R¹ and R² are each independently C₁-C₄ alkyl, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl; R³ is hydrogen or hydroxyl; one of R⁴ and R⁵ is hydrogen and the other thereof is hydroxyl, or alternatively R⁴ and R⁵ are united to form O=; R⁶ is hydrogen or optionally substituted hydroxyl; and R⁷ is hydrogen or hydroxyl.

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

N-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩をイソプロピル化剤と反応させた後、酸性条件下に処理することを特徴とする、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法。および式 (VI)



(VI)

[式中、R¹およびR²は同一または異なって、炭素数1~6のアルキル、炭素数2~6のアルケニルまたは炭素数2~6のアルキニルを示し、R³は、水素または水酸基を示し、R⁴およびR⁵は、一方が水素で他の一方が水酸基を示すか、またはR⁴とR⁵が互いに結合してO=を示し、R⁶は、水素または置換されていてよい水酸基を示し、R⁷は、水素または水酸基を示す。] で表される8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール誘導体またはその塩の粗結晶を、含水イソプロパノールから溶媒和物として再結晶化させることを特徴とする、該8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール誘導体またはその塩の実質的に純粋な結晶の製造法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BA	ボスニア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BB	バハマ	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア共和国
BE	ベルギー	GG	ギリシャ	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	SZ	スワジランド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	PL	ポーランド	TD	チャド
CC	ココス諸島	IE	アイルランド	PT	ポルトガル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	RO	ルーマニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	RS	セルビア	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コートジボワール	KR	大韓民国	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UG	ウガンダ
CD	コンゴ民主共和国	LI	リヒテンシュタイン	NO	ノルウェー	US	米国
CE	ケニア	LK	スリランカ	NP	ネパール	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国			PT	ポルトガル	VN	ベトナム
DE	ドイツ			RO	ルーマニア	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク						

明 細 書

エリスロマイシン誘導体の製造法

技術分野

本発明は、哺乳動物の消化器系疾患、特にヒトの術後腸閉塞、糖尿病性胃麻痺、消化不良、逆流性食道炎、偽性腸閉塞、胃切除後症候群に伴う消化器症状（上腹部膨満感、上腹部重圧感、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、心窩部痛、心窩部圧痛など）、慢性胃炎、過敏性腸症候群、モルヒネや抗ガン剤投与による便秘などの予防または治療のための医薬として有用なエリスロマイシン誘導体またはその塩の製造法に関する。

背景技術

消化管収縮運動促進活性を有する化合物として、特開昭63-99092号公報（EP-A-0215355）および特開昭63-99016号公報（EP-A-0215355）に、エリスロマイシン誘導体であるN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールが記載されている。これら2件の公報には、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造法として、N-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールをN-イソプロピル化する方法が開示され、また、N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造法として、N-デメチル-N-エチル-エリスロマイシンAを氷酢酸で処理して6,9-ヘミアセタール環を形成させる方法が開示されている。

さらにこれら2件の公報には、該目的化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する方法が開示されている。

しかし、N-デメチルエリスロマイシンAにN-アルキル化反応を行う場合、炭素数1～2のアルキル基（即ち、メチル、エチル）の導入は容易であるが、炭

素数3以上のアルキル基（即ち、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等）、特に分岐状のアルキル基（即ち、イソプロピル、イソブチル等）の導入は困難であり、副生物が多量に生成するため、収率が低く、工業的大量生産に用いる製法としては問題があった。従って、前述の特開昭63-99092号公報および特開昭63-99016号公報に記載された方法では、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの工業的製法として実用的ではなかった。

また、N-デメチル-N-エチル-エリスロマイシンAを酸性条件下に処理してN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールを得るという前述の特開昭63-99092号公報および特開昭63-99016号公報に記載された方法は、原料であるN-デメチル-N-エチル-エリスロマイシンA及び生成物であるN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールが共に精製困難であるため、工業的製法としては問題があった。

更にこれら2件の公報に開示されている、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる目的化合物の精製法は、(i) 工業的大量スケールではそのクロマト処理およびクロマト処理後の溶出液の濃縮に非常に長時間を要すること、また(ii) シリカゲルは高価である上にリサイクル使用が困難で大量の廃棄物となることなどの問題があり、高純度かつ高収率で工業的大量規模での簡便な製造法が望まれていた。

発明の開示

本発明者らはエリスロマイシン誘導体の製造について種々鋭意検討した結果、N-デメチルエリスロマイシンAを塩基の存在下に、イソプロピル化剤と反応させた後、さらに酸性条件下に処理することにより、思いがけなくも副生物の生成が抑えられ、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールが収率よく得られることを見出した。

また、N-デメチルエリスロマイシンAを酸性条件下に処理した後に、さらにエチル化剤と反応させることにより、N-デメチル-N-エチル-8,9-アン

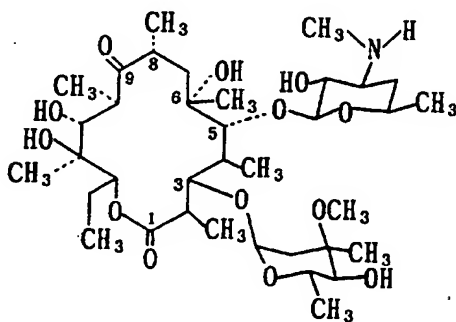
ヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールが収率よく得られることを見出した。

さらに本発明者らは、例えば、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールに代表される上記の式 (VI) で示される8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタール誘導体を含水イソプロパノールから再結晶すると、意外にもイソプロパノール溶媒和結晶を形成し、不純物を効率良く除去でき、純度の高い結晶が収率よく得られることを見出した。このイソプロパノール溶媒和結晶化法により、従来、工業化に際しては大量処理が困難で問題点の多かったシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理工程を経ないで製造できることが、初めて可能となった。

これらの知見に基づいて、本発明者らはさらに鋭意検討を行った結果、本発明を完成した。

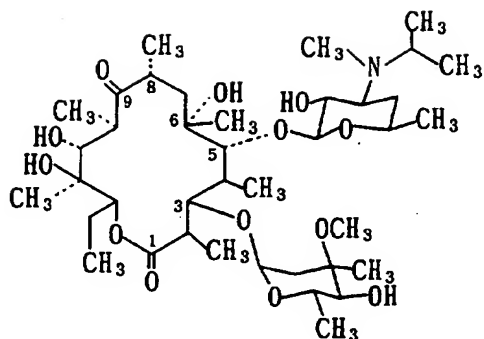
本発明は、エリスロマイシン誘導体、特にN-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの工業的大量生産に適した収率よく、かつ品質のよい製造法を提供するものである。即ち本発明は、

(1) 式 (I)



(I)

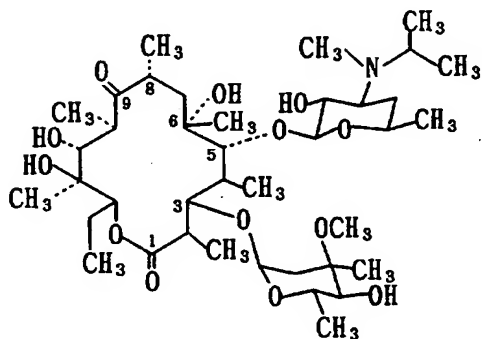
で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩をイソプロピル化剤と反応させることを特徴とする式 (II)



(II)

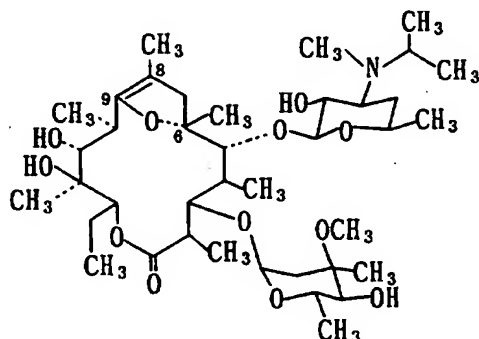
で表されるN-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAまたはその塩の製造法、

(2) 式 (II)



(II)

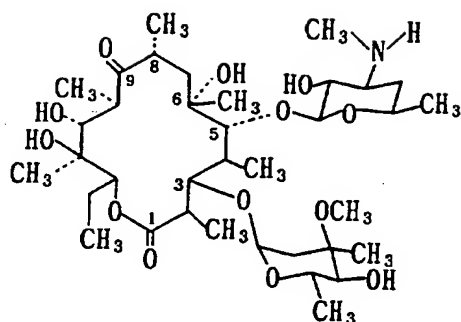
で表されるN-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAまたはその塩を酸性条件下に処理することを特徴とする式 (III)



(III)

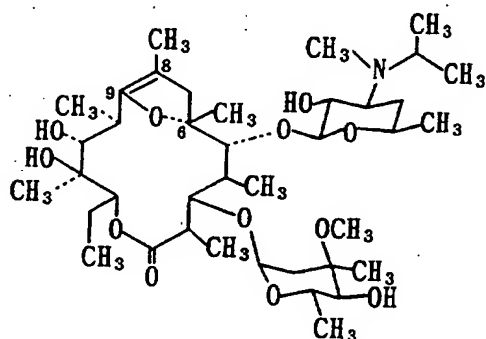
で表されるN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法、

(3) 式 (I)



(I)

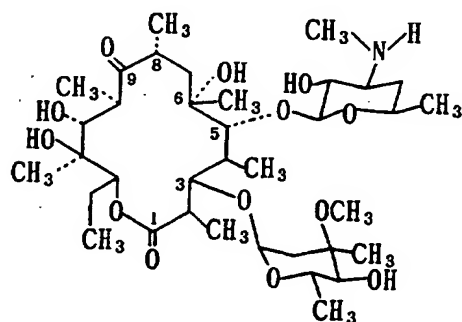
で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩をイソプロピル化剤と反応させた後、酸性条件下に処理することを特徴とする式 (III)



(III)

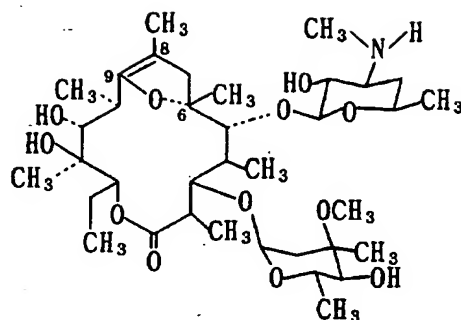
で表されるN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アーンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法、

(4) 式 (I)



(I)

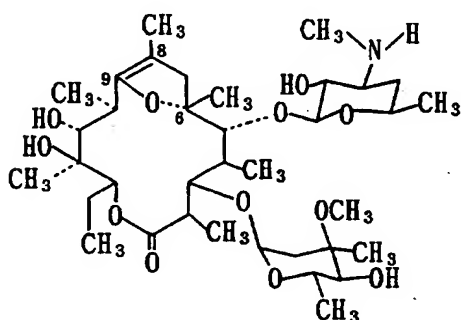
で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩を酸性条件下に処理することを特徴とする式 (IV)



(IV)

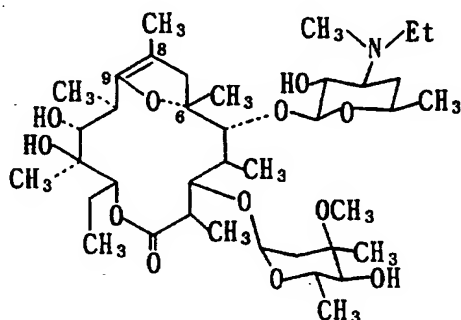
で表されるN-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法、

(5) 式 (IV)



(IV)

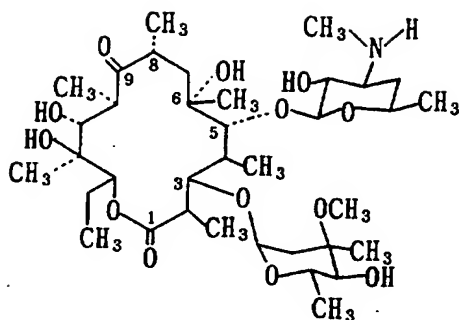
で表されるN-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール) をエチル化剤と反応させることを特徴とする式 (V)



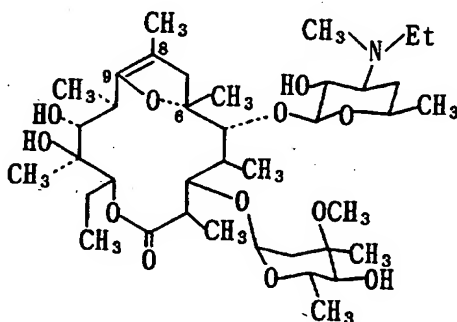
(V)

で表されるN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法、

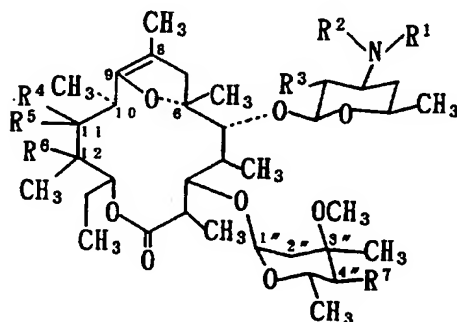
(6) 式 (I)



で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩を酸性条件下に処理した後、エチル化剤と反応させることを特徴とする式(V)



で表されるN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法、
(7)式(VI)



〔式中、R¹およびR²は同一または異なって、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニルまたは炭素数2～6のアルキニルを示し、R³は、水素または水酸基を示し、R⁴およびR⁵は、一方が水素で他の一方が水酸基を示すか、ま

たは R^4 と R^5 が互いに結合して $O=$ を示し、 R^6 は、水素または置換されていて
もよい水酸基を示し、 R^7 は、水素または水酸基を示す。]で表される8,9-ア
ンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール誘導体またはその塩の粗
結晶を、含水イソプロパノールから溶媒和物として再結晶化させることを特徴と
する、該8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール誘導体
またはその塩の実質的に純粋な結晶の製造法に関する。

発明を実施するための最良の形態

上記式ならびに本発明の範囲に包含される諸定義の説明およびそれらの好適な
例を以下に記載する。

本発明方法において、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロ
エリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールは例えば、N-デメチルエリスロ
マイシンA〔特開昭47-9129号公報に記載〕を原料化合物として、塩基の
存在下にハロゲン化合物と反応させ、続いて酸性条件下に処理することによって
製造することができる。

また、N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-
6,9-ヘミアセタールは例えば、N-デメチルエリスロマイシンA〔前記〕を
原料化合物として、酸性条件下に処理し、続いて塩基の存在下にハロゲン化化合
物と反応させることによって製造することができる。

該ハロゲン化合物としては、炭素数1~6のアルキル（例、メチル、エチル、
プロピル、ヘキシル等）とハロゲンが結合したハロゲン化 C_{1-6} アルキル、炭素
数2~6のアルケニル（例、ビニル、1-プロペニル、アリル、ヘキセニル等）
とハロゲンが結合したハロゲン化 C_{2-6} アルケニル、または炭素数2~6のアル
キニル（例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ヘキシニル等）とハ
ロゲンが結合したハロゲン化 C_{2-6} アルキニルなどが挙げられる。該ハロゲン化
合物として好ましい例として、例えばN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-
アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの場合、ハロゲン化
イソプロピルが挙げられ、N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリ
スロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの場合、ハロゲン化エチルが挙げられ

る。該ハロゲン化合物におけるハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素、とりわけヨウ素が好ましい。

該ハロゲン化合物として具体的には例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化プロペニル、ヨウ化エチニル、ヨウ化プロピニルなどが挙げられ、とりわけヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピルが好ましい。

該反応におけるハロゲン化合物の使用量は、原料化合物N-デメチルエリスロマイシンA（またはそのビス体）1モルに対して、約1～100モル当量、好ましくは2～25モル当量である。

該反応に用いる溶媒としては、ハロゲン化炭化水素（例、クロロホルム、ジクロルメタン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアミド等）など、好ましくはニトリル類、ケトン類、とりわけアセトニトリルが挙げられる。

該反応に用いる塩基としては、三級アミン（例、トリエチルアミン、トリーn-プロピルアミン等）、金属炭酸塩（例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等）、金属炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）など、好ましくは炭酸ナトリウム、トリエチルアミンが挙げられる。

該反応は、氷冷下（約0℃）ないし溶媒の沸点（約100℃）、好ましくは室温（約15～25℃）ないし約80℃で行われる。

酸性条件下での処理における酸としては、例えば、有機酸（蟻酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸等）または鉱酸（硫酸、リン酸等）などが挙げられ、とりわけ酢酸が好ましい。これらの酸は適宜、ハロゲン化炭化水素、エーテル類、ケトン類等で希釈して使用することもできる。

該酸の使用量は、N-デメチルエリスロマイシンA 1モルに対して約1～200モル当量、好ましくは30～100モル当量である。

該反応は、水冷下（約0℃）ないし溶媒の沸点（約100℃）、好ましくは室温（約15～25℃）ないし約80℃で行われる。

得られる目的化合物であるN-デメチル-N-アルキル、N-デメチル-N-アルケニルまたはN-デメチル-N-アルキニル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールは、自体公知の手段、たとえば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、結晶化して単離後さらに再結晶化、クロマトグラフィー法などにより精製することができる。

本発明においては、上記の方法に従って得られる目的化合物であるN-デメチル-N-アルキル、N-デメチル-N-アルケニルまたはN-デメチル-N-アルキニル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールを含む上記の式（VI）で表される化合物の粗結晶を、とりわけ含水イソプロパノール、即ちイソプロパノール/水混合溶媒中からイソプロパノール溶媒和物として再結晶化させることを特徴とする。この後、アセトニトリル/水などの混合溶媒からさらに再結晶化させることにより、式（VI）で表される目的化合物を実質的に純粋な結晶として高収率に得ることができる。

上記の式（VI）中、R¹およびR²は同一または異なって、炭素数1～6のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘキシルなど）、炭素数2～6のアルケニル（例、ビニル、1-プロペニル、アリル、ヘキセニルなど）または炭素数2～6のアルキニル（例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ヘキシニルなど）、好ましくは炭素数1～4のアルキル、さらに好ましくはエチルまたはイソプロピルを示す。

R³は、水素または水酸基を示す。

R⁴およびR⁵は、一方が水素で他の一方が水酸基を示すか、またはR⁴とR⁵が互いに結合してO=を示すが、好ましくは一方が水素で他の一方が水酸基である。

R⁶は、水素または置換されていてもよい水酸基を示す。この場合の置換されていてもよい水酸基とは、水酸基、または、炭素数1～6のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘキシルなど）、炭素数2～6のアルケニル（例、ビニル、1-プロペニル、アリル、ヘキセニルなど）もしくは炭素数

2～6のアルキニル（例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ヘキシニルなど）で置換された水酸基のいずれかを示し、好ましくは水酸基または炭素数1～4のアルキルで置換された水酸基、さらに好ましくは水酸基を示す。

R⁷は、水素または水酸基、好ましくは水酸基を示す。

本発明において、上記の式（VI）で表される化合物として具体的には例えば、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、12-デヒドロキシ-4"-デヒドロキシ-N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、および、N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールが挙げられ、より好ましくはN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールが挙げられる。

再結晶に用いるイソプロパノールは基質に対して約1ないし20倍容量、好ましくは2ないし5倍容量が用いられ、水は基質に対して約1ないし20倍容量、好ましくは2ないし10倍容量が用いられる。イソプロパノールと水の比率はおおよそ1：0.5ないし1：3、好ましくは1：1ないし1：2である。

また、得られる目的化合物は、酸で処理することにより塩を形成することもある。該酸としては、例えば有機酸（例、グリコペプトン酸、ステアリン酸、プロピオン酸、ラクチン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等）、鉱酸（例、硫酸、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸等）などが挙げられる。

本発明の目的化合物の塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、

リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

本発明の目的化合物は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば結合セルロース、白糖、D-マンニトール、トリハロース、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、トリカプリリンなどが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレン

グリコール、D-マンニトール、トリハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明により得られるエリスロマイシン誘導体、例えばN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、12-デヒドロキシ-4"-デヒドロキシ-N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、

N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール、または、N-デメチル-N-イソプロ

ピルー12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはそれらの塩の製剤化の具体例としては、例えば下記の参考例に例示するものが挙げられる。

本発明で対象とするエリスロマイシン誘導体、具体的には例えばN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールは、毒性が低く、哺乳動物（例、ヒト、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、マウス、ラット等）の消化器系疾患、特にヒトの術後腸閉塞、糖尿病性胃麻痺、消化不良、逆流性食道炎、偽性腸閉塞、胃切除後症候群に伴う消化器症状（上腹部膨満感、上腹部重圧感、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、心窩部痛、心窩部圧痛など）、慢性胃炎、過敏性腸症候群、モルヒネや抗ガン剤投与による便秘などの予防または治療のための医薬として用いることができる。

本発明で対象とする化合物、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの投与量は、投与経路、治療すべき患者の症状により種々選択できるが、通常、成人1人につき1日当たり、経口投与の場合は、例えば約0.1~500mg/kg、好ましくは1.0~100mg/kg、非経口投与（例えば静脈内に注射投与など）の場合は、例えば約0.01~100mg/kg、好ましくは0.1~10mg/kgの範囲から選択できる。

以下、参考例、実施例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

N-デメチルエリスロマイシンAの製造

エリスロマイシンA（アップジョン（Upjohn）社；米国）23.0kgをメタノール196Lに溶解し、酢酸ナトリウム・3水和物21.6kgを水46Lに溶解した溶液を加え、50℃に加温し攪拌しながらヨウ素8.1kgを加えた。pH8~9を保つために10分後に1N NaOH 35L、30分後に1N NaOH 19L、60分後にヨウ素4.1kg及び1N NaOH 7.4L、75分後に1N Na

OH 9.9L、105分後にヨウ素2.1kg及び1N NaOH 7.4L、135分後に1N NaOH 12Lを添加した。さらに50℃で1時間攪拌反応させた。反応物を冷却し、チオ硫酸ナトリウム5.8kg、濃アンモニア水17.5L及び水17.5Lを含む溶液を加え、塩化メチレン11.5Lで2回抽出した。塩化メチレン溶液を濃アンモニア水9Lを含む希アンモニア水44Lで洗浄後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にアセトン35Lを加えて溶解した後、イソプロピルエーテル35L及び濃アンモニア水5Lを加え結晶化させ、N-デメチルエリスロマイシンAの白色結晶16.9kg（収率74.9%）を得た。

参考例2

N-デメチルエリスロマイシンAの製造

エリスロマイシンA〔前記と同様〕150.0gをメタノール1680mlに溶解し、酢酸ナトリウム・3水和物142.0gを水600mlに溶解した溶液を加えた。1N NaOHを適宜加えて反応液のpHを8.5、温度を50℃に保持しながらヨウ素62.0gをメタノール1500mlに溶解した液を2時間かけて添加した。さらに50℃で1時間攪拌反応させた後は、参考例1と同様に処理してN-デメチルエリスロマイシンAの白色結晶132.0g（収率90%）を得た。

参考例3

N-デメチルエリスロマイシンAの製造

参考例2で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 10.0gを室温でメタノール15mlに溶解後、水25mlを加え結晶化させN-デメチルエリスロマイシンA 9.02g（収率90%）を得た。

実施例1

N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

参考例1で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 16.9kgに、2-ヨードプロパン20.0kg、トリエチルアミン5.9kg及びアセトニトリル42Lを加え、60～65℃で24時間攪拌し反応させた。攪拌後の反応物から減圧下で溶媒を留去し、N-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAを得た。

このN-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAに氷酢酸71L, 塩化メチレン141Lを加え、室温で1時間攪拌し反応させた。反応物を、アンモニア水141Lを含む冷水327Lに注ぎ、ジクロルメタン71Lで2回抽出した。ジクロルメタン溶液を水142Lで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥処理後、ろ過して得られたろ液から減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をアセトニトリル14Lに溶解し、水14Lを加え結晶化させ、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの白色結晶14.0kg(収率80%)を得た。

実施例2

N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

参考例3で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 30.0gに2-ヨードプロパン35.4g, 無水炭酸ナトリウム30.0g及びアセトニトリル150mlを加え73~78℃で8時間攪拌し、反応させた。攪拌後の反応物から減圧下で溶媒を留去後残留物にジクロルメタン300ml, 水300mlを加え攪拌溶解した。ジクロルメタン層を分取し、水層はさらにジクロルメタン100mlで抽出後分取しておいたジクロルメタン層に加えた。得られたジクロルメタン溶液を水200mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥処理後、ろ過して得られたろ液から減圧下で溶媒を留去し、N-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAを得た。

このN-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAに氷酢酸150ml, ジクロルメタン75mlを加え、室温で1時間攪拌し反応させた。反応物をアンモニア水240mlを含む冷水720mlに注ぎ、ジクロルメタン240mlで2回抽出した。水240mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥処理後、ろ過して得られたろ液から減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をアセトニトリル130mlに溶解し、水130mlを加え結晶化させN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール 25.0g(収率80.6%)を得た。

実施例3

N-デメチル-N-イソプロピル-ノル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

実施例2で得られたN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール 5.00 gにイソプロパノール12.5 mlを加え、加温しながら溶解後、水15 mlを3回に分けて加え晶出化させてN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール イソプロパノール1溶媒和物4.90 g (収率90%)を得た。該溶媒和物4.90 gをアセトニトリル/水混合溶媒中で結晶化させ、精製N-デメチル-N-イソプロピル-ノル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール 4.11 g (収率82%)を得た。

実施例4

N-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

参考例1で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 5.00 gに氷酢酸20 mlを加え室温で1時間攪拌し反応させた。反応物をアンモニア水40 ml含む冷水120 mlに注ぎジクロルメタン40 mlで2回抽出した。ジクロルメタン溶液を水40 mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥処理後、ろ過して得られたろ液から減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を25 mlの酢酸エチルから加熱下で溶解後、冷却して結晶化させN-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの白色結晶4.14 g (収率85%)を得た。

実施例5

N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

実施例4で得られたN-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール 5.50 kgに、ヨードエタン16.7 kg、トリエチルアミン3.60 kgおよびメタノール25 Lを加え、50~55℃で2.5時間攪拌し反応させた。減圧下で反応物から溶媒を留去し、得られた残渣にジクロルメタン50 L、水100 Lを加え溶解した。ジクロルメタン層を分取し、水層はさらにジクロルメタン50 Lで抽出後、分取しておいたジクロルメタン層に加えた。得

られたジクロルメタン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50L で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥処理後、ろ過して得られたろ液から減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をアセトン 20L に溶解し、水 25L を加えて結晶化させ、N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの白色結晶 3.81kg (収率 74%) を得た。

参考例 4

N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

実施例 4 で得られた N-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール 5.00g に、2-ヨードプロパン 12.1g、トリエチルアミン 7.2g 及び N,N-ジメチルホルムアミド 35ml を加え、50~55℃ で 34 時間攪拌し反応させた。反応物を水 100ml に加え、ジクロルメタン 50ml で 2 回抽出した。ジクロルメタン溶液を水 50ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥処理後、ろ過して得られたろ液から減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒、ジクロルメタン/メタノール (10:1)〕で精製後、アセトニトリル/水混合溶媒中で結晶化させ、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの白色結晶 1.78g (収率 33%) を得た。

参考例 5

N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

実施例 1 で得られた N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール 9.37kg をイソプロピルエーテル 3.7L / n-ヘキサン 19L から成る混合溶媒中で結晶化させた。得られた結晶はシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒、ジクロルメタン:メタノール=10:1〕で精製し、有効画分を集めて減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル 42L に溶解し、水 42L 加えて結晶化させ精製 N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール 6.78kg を得た。(収率 72%)

参考例 6

N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

参考例1で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 5.00 g、ヨードエタン16.25 g、トリエチルアミン3.15 g及びメタノール25 mlを加え、50~55℃で2.5時間攪拌し反応させた。減圧下で反応物から溶媒を留去し、N-デメチル-N-エチル-エリスロマイシンAを得た。

このN-デメチル-N-エチル-エリスロマイシンAに氷酢酸20 mlを加え、室温で1時間攪拌し反応させた。反応物をアンモニア水40 mlを含む冷水120 mlに注ぎ、ジクロルメタン40 mlで2回抽出した。ジクロルメタン溶液を水40 mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥処理後、ろ過して得られたろ液から減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をアセトン20 mlに溶解し、水40 mlを加え結晶化させ、N-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの白色結晶3.95 g (収率78%)を得た。

参考例 7

N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの製造

参考例1で得られたN-デメチルエリスロマイシンA 1.00 gを参考例3と同様に氷酢酸処理した後、1-ヨードプロパン 1.18 g、トリエチルアミン0.35 g及びアセトニトリル2.5 mlを用い、参考例1と同様の処理で、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの白色結晶1.01 g (収率73%)を得た。

参考例 8

カプセル剤の製造

〔表1〕に示すように、1)25 g, 2)539 g, 3)360 g, 4)120 g, 5)60 g, 6)60 gを、バーチカル造粒機(パウレック社製、日本)中で混合後、7)60 gおよび8)12 gを溶解した水溶液556 gを加え練合した。

この練合物をドームグライン(不二パウダル社製、日本)を用いスクリーンサイズ0.8 mmφで押し出し、この造粒物をマルメライザー(不二パウダル社製)で

球形顆粒とした後、流動造粒乾燥機（パウレック社製）で乾燥し、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール（化合物Aと略する）主薬粒を得た。

N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール（化合物A）主薬粒840gを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、9)46.9gを含む水溶液938gでコーティングを施し、下掛け粒とした。

さらに同機械により、下掛け粒760.2gを入れ10)586.2g（固形分として175.8g）、11)52.8g、12)17.4gおよび13)7.8gを含む懸濁液1,894.2gをコーティングし、腸溶性粒を得た。

この腸溶性粒845gと14)2.5gおよび15)2.5gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製、日本）を用い、混合粒とする。この混合粒765gをカプセル充填機（ザナシー社製）により3号カプセル剤とした。

5.0mgカプセル剤についても同様の方法で製造した。

〔表1〕

(化合物A : N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アン드로リスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール)

組 成	2.5mgカプセル	5mgカプセル
〔主薬粒〕		
1) 化合物A	2.5mg	5.0mg
2) 乳糖	53.9	51.4
3) トウモロコシでんぶん	36.0	36.0
4) 結晶セルロース	12.0	12.0
5) クロスカルメロースナトリウム	6.0	6.0
6) ヒドロキシプロピルセルロース	6.0	6.0
7) マクロゴール 6000	2.4	2.4
8) ポリソルベート 80	1.2	1.2
小計	120.0mg	120.0mg
〔下掛け粒〕		
主薬粒	120.0mg	120.0mg
9) ヒドロキシプロピル メチルセルロース 2910	6.7	6.7
小計	126.7mg	126.7mg
〔腸溶性粒〕		
下掛け粒	126.7mg	126.7mg
10) メタアクリル酸コポリマー LD (オイドラギット L30D-55 [®])	29.3	29.3
11) タルク	8.8	8.8
12) マクロゴール 6000	2.9	2.9
13) ポリソルベート 80	1.3	1.3
	169.0mg	169.0mg
〔混合粒〕		
腸溶性粒	169.0mg	169.0mg
14) タルク	0.5	0.5
15) 軽質無水ケイ酸	0.5	0.5
	170.0mg	170.0mg
〔カプセル剤〕		
混合粒	170.0mg	170.0mg
16) ゼラチンカプセル (3号)	51.0	51.0
	221.0mg	221.0mg

なお、得られたカプセル剤の第一液中での耐酸性、第二液中での溶出性等の製剤特性は良好であった。

参考例 9

カプセル剤の製造

1 カプセルあたり〔表 2〕に示す組成を有するカプセル A を以下のようにして製造した。まず、1) 87.5 g, 3) 542.5 g, 4) 490 g, 5) 350 g をよく混合し散布剤とした。遠心流動型コーティング造粒装置（フロイント産業製、CF-360φ）中に、2) 2.730 g を入れ、6) 28 g を溶解した水溶液 1,120 g をスプレーしながら、上記の散布剤をコーティングした。

さらに、3) 143.5 g, 4) 161 g, 5) 157.5 g をよく混合して、おさえ散布剤とし、上記の散布剤に続いてコーティングして球状顆粒を得た。

該球状顆粒を 40℃、16 時間真空乾燥し、丸篩で篩過し、710～1000 μ の主薬粒を得た。

該主薬粒 4,020 g を流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、7) 201 g を含む水溶液 4,020 g でコーティングし、下掛け粒とした。

さらに同機械により、下掛け粒 3,940 g に、8) 820.4 g（30%メタクリル酸コポリマー乳化液として 2,734.7 g, 9) 246.4 g, 10) 81.2 g および 11) 36.4 g を含む懸濁液 8,838.7 g をコーティングし、腸溶性粒を得た。

この腸溶性粒 4,501.8 g と 12) 12.3 g および 13) 12.3 g をタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合粒とし、この混合粒 4,379.2 g をカプセル充填機（ザナシー社製）によりゼラチンカプセル 3 号に充填し、カプセル A を得た。

参考例 10

参考例 9 と同様にして、1 カプセルあたり〔表 2〕に示す組成を有するカプセル B およびカプセル C を製造した。

参考例 11

参考例 10 においてカプセル C を製造する際に得られる混合粒およびゼラチンカプセル 1 号を用いて、1 カプセルあたり、化合物 A 20 mg を含有するカプセル

Dを得た。

〔表2〕

(化合物A：N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール)

組成 (1カプセルあたり)	カプセルA	カプセルB	カプセルC
〔主 薬 粒〕			
1) 化合物A	2.5mg	5.0mg	10.0mg
2) 白糖・でんぶん球状顆粒	78.0	78.0	78.0
3) 精製白糖	19.6	19.1	16.1
4) トウモロコシデンプン	18.6	16.6	14.6
5) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	14.5	14.5	14.5
6) ヒドロキシプロピルセルロース	0.8	0.8	0.8
小 計	134.0	134.0	134.0
〔下 掛 け 粒〕			
主 薬 粒	134.0	134.0	134.0
7) ヒドロキシプロピル メチルセルロース 2910	6.7	6.7	6.7
小 計	140.7	140.7	140.7
〔腸 溶 性 粒〕			
下 掛 け 粒	140.7	140.7	140.7
8) メタアクリル酸コポリマー LD	29.3	29.3	29.3
9) タルク	8.8	8.8	8.8
10) マクロゴール 6000	2.9	2.9	2.9
11) ポリソルベート 80	1.3	1.3	1.3
小 計	183.0	183.0	183.0
〔混 合 粒〕			
腸溶性粒	180.3	183.0	183.0
12) タルク	0.5	0.5	0.5
13) 軽質無水ケイ酸	0.5	0.5	0.5
小 計	184.0	184.0	184.0
〔カプセル剤〕			
混 合 粒	184.0	184.0	184.0
14) ゼラチンカプセル3号	50.0	50.0	50.0
計	234.0	234.0	234.0

なお、得られたカプセル剤の第一液中での耐酸性、第二液中での溶出性等の製剤特性は良好であった。

参考例 12

カプセル剤の製造

1カプセルあたり〔表3〕に示す組成を有するカプセルEを以下のようにして製造した。まず1) 87.5 g, 3) 542.5 g, 4) 490 g, 5) 350 gをよく混合し散布剤とした。遠心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業製、CF-360φ)中に、2) 2,730 gを入れ、6) 28 gを溶解した水溶液1,120 gをスプレーしながら、上記の散布剤をコーティングした。

さらに、3) 143.5 g, 4) 161 g, 5) 157.5 gをよく混合して、おさえ散布剤とし、上記の散布剤に続いてコーティングして球状顆粒を得た。

該球状顆粒を40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し、710~1000μの主薬粒を得た。

該主薬粒4,020 gを流動造粒乾燥機(パウレック社製)に入れ、7) 879.0 g(30%メタアクリル酸コポリマー乳化液として2,930.0 g, 8) 264.0 g, 9) 87.0 gおよび10) 39.0 gを含む懸濁液9470.0 gをコーティングし、腸溶性粒を得た。

この腸溶性粒4,936.4 gと11) 14.0 gおよび12) 5.6 gをタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製)を用いて混合粒とし、この混合粒4,956.0 gをカプセル充填機(ザナシー社製)によりゼラチンカプセル3号に充填し、カプセルEを得た。

参考例 13

参考例12と同様にして、1カプセルあたり〔表3〕に示す組成を有するカプセルFおよびカプセルGを製造した。

参考例 14

参考例13においてカプセルGを製造する際に得られる混合粒およびゼラチンカプセル1号を用いて、1カプセルあたり化合物A 20 mgを含有するカプセルHを得た。

〔表3〕

(化合物A：N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール)

組成 (1カプセルあたり)	カプセルE	カプセルF	カプセルG
〔主 薬 粒〕			
1) 化合物A	2.5mg	5.0mg	10.0mg
2) 白糖・でんぶん球状顆粒	78.0	78.0	78.0
3) 精製白糖	19.6	19.1	16.1
4) トウモロコシデンプン	18.6	16.6	14.6
5) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	14.5	14.5	14.5
6) ヒドロキシプロピルセルロース	0.8	0.8	0.8
小 計	134.0	134.0	134.0
〔腸溶性粒〕			
主 薬 粒	134.0	134.0	134.0
7) メタアクリル酸コポリマー LD	29.3	29.3	29.3
8) タルク	8.8	8.8	8.8
9) マクロゴール 6000	2.9	2.9	2.9
10) ポリソルベート 80	1.3	1.3	1.3
小 計	176.3	176.3	176.3
〔混 合 粒〕			
腸溶性粒	176.3	176.3	176.3
11) タルク	0.5	0.5	0.5
12) 軽質無水ケイ酸	0.2	0.2	0.2
小 計	177.0	177.0	177.0
〔カプセル剤〕			
混 合 粒	177.0	177.0	177.0
13) ゼラチンカプセル3号	50.0	50.0	50.0
計	227.0	227.0	227.0

なお、得られたカプセル剤の第一液中での耐酸性、第二液中での溶出性等の製剤特性は良好であった。

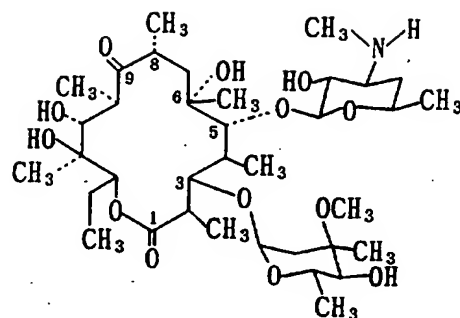
産業上の利用可能性

本発明の製造方法によれば、副生物の生成が抑えられ、高収率かつ高純度に、

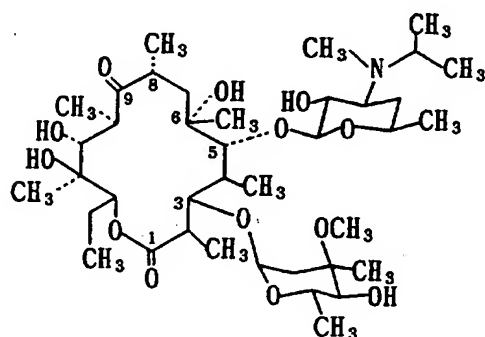
エリスロマイシン誘導体、特に8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール誘導体（例えば、N-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールおよびN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールなど）を製造することができるので、前述の医薬として有用な該誘導体の工業的大量生産に用いる製法として極めて有利な方法を提供することができる。

請求の範囲

1. 式 (I)

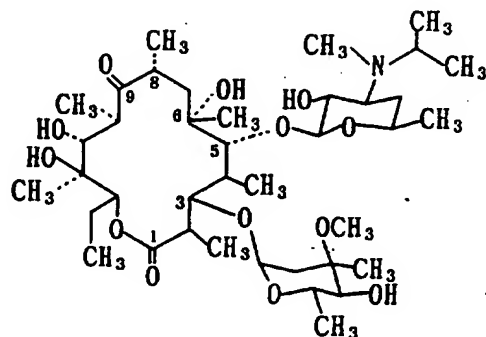


で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩をイソプロピル化剤と反応させることを特徴とする式 (II)

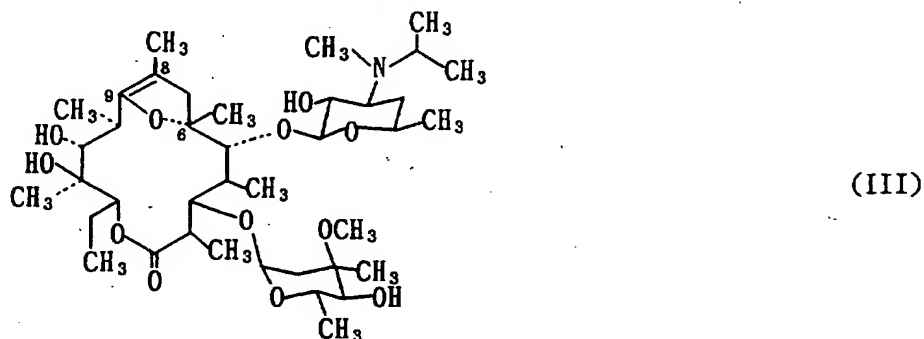


で表されるN-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAまたはその塩の製造法。

2. 式 (II)

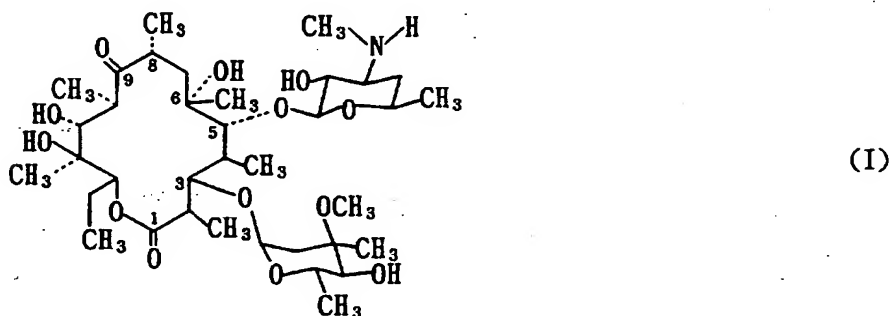


で表されるN-デメチル-N-イソプロピルエリスロマイシンAまたはその塩を酸性条件下に処理することを特徴とする式 (III)

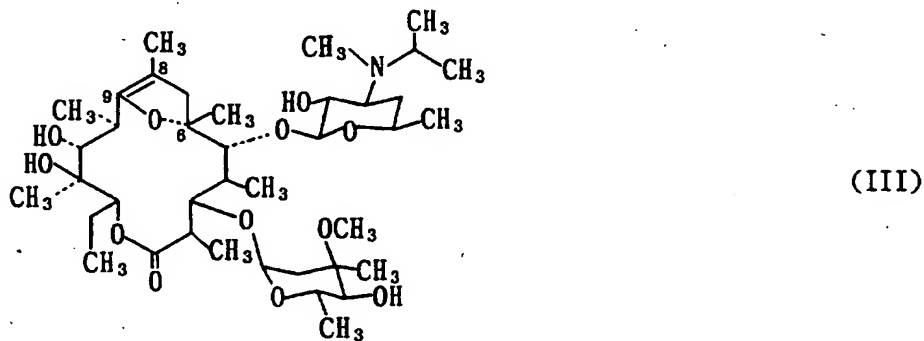


で表されるN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法。

3. 式 (I)



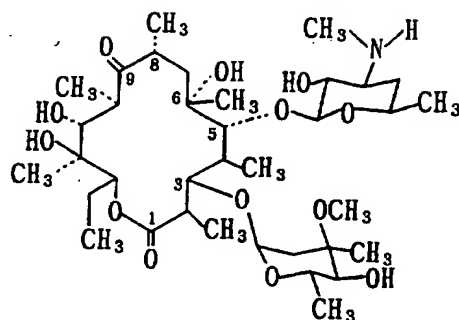
で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩をイソプロピル化剤と反応させた後、酸性条件下に処理することを特徴とする式 (III)



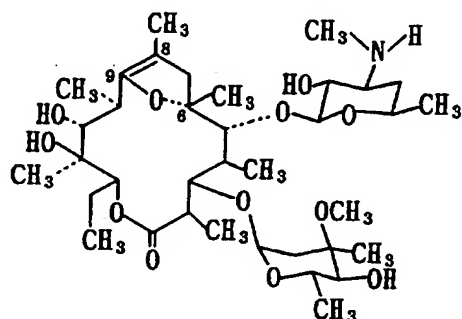
で表されるN-デメチル-N-イソプロピル-8,9-アンヒドロエリスロマイ

シンA-6, 9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法。

4. 式 (I)

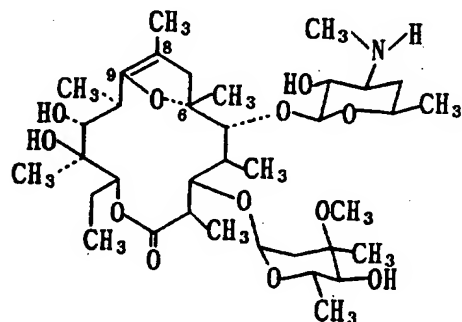


で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩を酸性条件下に処理することを特徴とする式 (IV)



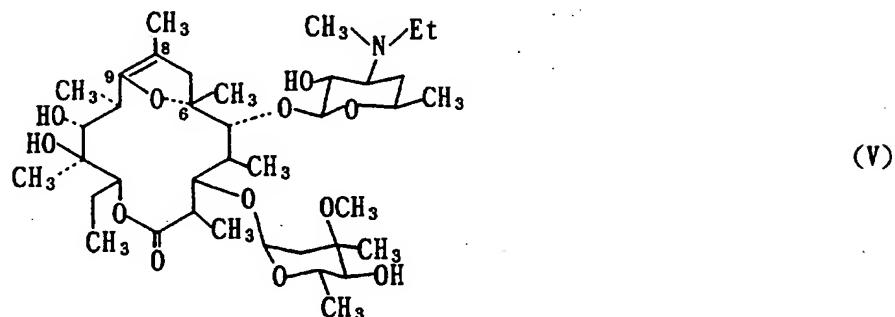
で表されるN-デメチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法。

5. 式 (IV)



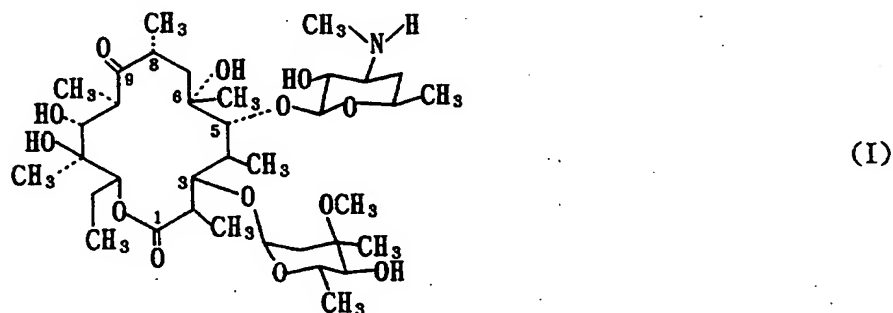
で表されるN-デメチル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミ

アセタールをエチル化剤と反応させることを特徴とする式 (V)

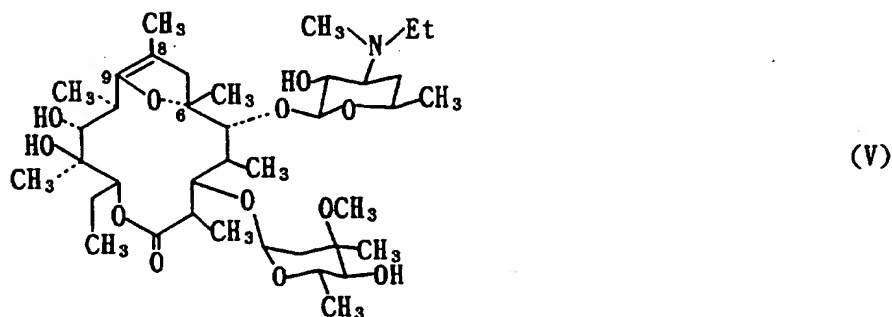


で表されるN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法。

6. 式 (I)

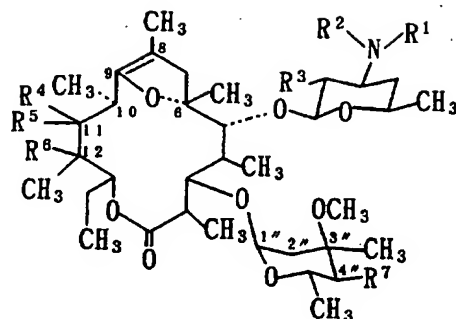


で表されるN-デメチルエリスロマイシンAまたはその塩を酸性条件下に処理した後、エチル化剤と反応させることを特徴とする式 (V)



で表されるN-デメチル-N-エチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールまたはその塩の製造法。

7. 式 (VI)



(VI)

[式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニルまたは炭素数2～6のアルキニルを示し、 R^3 は、水素または水酸基を示し、 R^4 および R^5 は、一方が水素で他の一方が水酸基を示すか、または R^4 と R^5 が互いに結合して $O=$ を示し、 R^6 は、水素または置換されていてもよい水酸基を示し、 R^7 は、水素または水酸基を示す。]で表される8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール誘導体またはその塩の粗結晶を、含水イソプロパノールから溶媒和物として再結晶化させることを特徴とする、該8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール誘導体またはその塩の実質的に純粋な結晶の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07H17/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07H17/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 6-56874, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), March 1, 1994 (01. 03. 94), Column 76, line 48 to column 77, line 24; Table 1 & EP, 561413, A & US, 5470961, A	1 - 3 7
X	JP, 63-99092, A (The Kitasato Institute), April 30, 1988 (30. 04. 88), Example 68 & EP, 215355, A & US, 5175150, A	4
X A	JP, 7-247299, A (Kali-Chemie Pharma GmbH.), September 26, 1995 (26. 09. 95), Column 7, last line to column 8, line 21 & EP, 550895, A & US, 5418224, A	4 7
X	JP, 6-211886, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), August 2, 1994 (02. 08. 94), Examples 1 to 4 & WO, 94-10185, A	4 - 6
X	H. Koga et al., Macrolide-type motilin receptor	4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 3, 1997 (03. 07. 97)

Date of mailing of the international search report

July 15, 1997 (15. 07. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00605

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	agonists: Acid-stable 12-O-methyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetals., Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 5, No. 8 (1995) p. 835-838, particularly page 836; compounds 4, 6, 8, 9, 13, 15	5, 6
X	K. Tsuzuki et al., Motilides, macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity.	4
Y	I. O-substituted and tertiary-N-substituted derivatives of 8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal., Chem. Pharm. Bull. Vol. 37, No. 10 (1989) p. 2687-2700, particularly page 2688, last line to page 2689; Chart 2; compound 55	5, 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00605

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A group of inventions of claims 1 to 3, another group of inventions of claims 4 to 6 and the invention of claim 7 are considered as relating to a group of inventions pertaining to the preparation processes which are different from each another in any of starting substance, product and preparation steps, and thus are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/00605

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁶ C07H17/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁶ C07H17/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 6-56874, A (武田薬品工業株式会社) 1. 3月. 1994 (01. 03. 94) 第76欄第48行~第77欄第24行、表1&EP, 561413, A&US, 5470961, A	1-3 7
X	JP, 63-99092, A (北里研究所) 30. 4月. 1988 (30. 04. 88) 実施例68&EP, 215355, A&US, 5175150, A	4
X A	JP, 7-247299, A (カリー・ヒュミール・ファルマ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 26. 9月. 1995 (26. 09. 95) 第7欄最終行~第8欄第21行&EP, 550895, A&US, 5418224, A	4 7
X	JP, 6-211886, A (中外製薬株式会社) 2. 8月. 1994 (02. 08. 94) 実施例1~4&WO, 94-10185, A	4-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 07. 97

国際調査報告の発送日

15.07.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区麹町三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

4C

9551

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	H. Koga et al., Macrolide-type motilin receptor agonists: Acid-stable 12-O-methyl-8, 9-anhydroerythromycin A 6, 9-hemiacetals., Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 5, No. 8 (1995) p. 835-838, 特に第836頁、化合物4、6、8、9、13、15	4 5, 6
X Y	K. Tsuzuki et al., Motilides, macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. I. O-substituted and tertiary-N-substituted derivatives of 8, 9-anhydroerythromycin A 6, 9-hemiacetal., Chem. Pharm. Bull. Vol. 37, No. 10 (1989) p. 2687-2700, 特に第2688頁最終行~第2689頁, Chart 2、化合物55	4 5, 6

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至3の発明群、請求の範囲4乃至6の発明群、および請求の範囲7の発明は、互いにその出発物質、生成物質及び製造工程のいずれかが異なる製造方法の発明群であるので、これらの発明群は、単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.